

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des
Mises à jour
en gynécologie médicale
Volume 2010**

Publié le 10 décembre 2010

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2010*

Cancer du sein chez l'homme : prise en charge

G. BODY ¹, L. OULDAMER ¹, O. ACKER ¹, I. MORTEMOUSQUE ²,
H. MARRET ¹
(Tours)

Résumé

Le cancer du sein chez l'homme est un cancer rare, touchant majoritairement des hommes âgés. Le diagnostic repose avant tout sur l'examen clinique ; la place de l'imagerie est secondaire et le diagnostic doit toujours être confirmé par un examen histologique avant la mise en route du traitement. Il faut penser à éliminer un cancer du sein métastatique, en recherchant en particulier une origine prostatique. Le traitement chirurgical de référence est la mammectomie totale, mais un traitement conservateur peut être réalisé à condition d'être carcinologiquement et esthétiquement possible. Pour les cancers diagnostiqués précocement, le curage axillaire peut être remplacé en première intention par un prélèvement du ganglion sentinelle. Les indications de la radiothérapie sont calquées sur l'expérience acquise chez la femme. Le cancer du sein chez l'homme étant

Hôpital Bretonneau - Centre Olympe de Gouges - 37044 Tours cedex 9

1 - Service de gynécologie-obstétrique A

2 - Service de génétique

Correspondance : body@med.univ-tours.fr

le plus souvent hormonodépendant, l'hormonothérapie occupe une place prédominante autant en adjuvant qu'en néoadjuvant, ou en situation palliative. L'hormonothérapie de référence reste le tamoxifène utilisé pendant 5 ans. Les particularités du métabolisme des androgènes et des œstrogènes chez l'homme font que le recours aux inhibiteurs de l'aromatase n'est pas transposable chez l'homme sur les seules données obtenues chez la femme. La chimiothérapie trouve sa place surtout chez les patients les plus jeunes et/ou RH - : une consultation oncogériatrique est indispensable pour les hommes de plus de 70 ans afin de permettre la meilleure évaluation possible de sa faisabilité. Le trastuzumab peut également être utilisé chez l'homme, dans les mêmes indications que chez la femme. Dans tous les cas, en raison de la possibilité d'une origine génétique, il faut penser à l'intérêt d'une consultation de génétique pour la recherche d'une mutation BRCA, ainsi que pour la recherche de signes d'un syndrome de Klinefelter ou d'une maladie de Cowden.

Mots clés : cancer du sein, homme

Déclaration publique d'intérêt

Je déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

Il s'agit d'un cancer rare dont la fréquence ne dépasse pas 1 % de tous les cancers mammaires, et même moins de 1 % de l'ensemble des cancers de l'homme dans les pays occidentaux [1, 2]. L'incidence annuelle des cancers invasifs du sein chez l'homme aux États-Unis en 2006 est de seulement 1 700 cas comparés aux 214 000 cas observés chez la femme [3]. Elle est plus élevée dans les pays occidentaux (Amérique du nord et Europe) qu'en Asie.

L'incidence du cancer du sein chez l'homme a légèrement augmenté d'après les données de l'Institut national du cancer (Surveillance, Epidemiology and End Results, ou SEER). Au cours des 30 dernières années, elle est passée de 0,86 pour 100 000 à 1,08 pour 100 000 [4].

Il existe un certain nombre de facteurs de risque, dont certains spécifiques à l'homme.

- Histoire familiale de cancer du sein : la rareté du cancer du sein chez l'homme rend difficile l'analyse de l'impact de l'histoire familiale de cancer du sein. La fréquence avec laquelle on retrouve un parent au premier degré atteint d'un cancer du sein se situe entre 15 et 20 % [5-7]. Il ne semble pas exister de répercussion sur l'âge au moment du diagnostic, ainsi que sur le pronostic par rapport aux sujets n'ayant pas d'antécédent familial.
- Facteurs génétiques : comme chez la femme, on retrouve l'influence d'une mutation de BRCA1 et BRCA2 (prévalence 1/800). Particulier à l'homme est le syndrome de Klinefelter (47, XXY), dont la prévalence est de 1/500, qui comporte un risque de cancer du sein multiplié par 20 à 50. Pour être complet, car figurant dans le domaine de l'exceptionnel, on peut mentionner la mutation portant sur le récepteur aux androgènes responsables d'une insensibilité aux androgènes (individu ayant des caractères sexuels féminins mais un caryotype 46, XY), ou encore celle de PTEN (Phosphatase and TENsin homolog deleted on chromosome TEN) dans le cadre du syndrome du Cowden.
- Facteurs hormonaux : il s'agit principalement de l'obésité, favorisée par la sédentarité, qui constitue la principale cause d'hyperœstrogénie par aromatisation périphérique des androgènes dans le tissu adipeux. Enfin, d'autres facteurs entraînant un déséquilibre hormonal par diminution des androgènes avec installation d'une hyperœstrogénie (cirrhose, traumatismes testiculaires, transsexualité) pourraient avoir une influence. Ainsi a pu être expliquée l'incidence non négligeable des cancers du sein chez l'homme en Afrique : un certain nombre d'infections endémiques, comme la bilharziose ou les hépatites B et C, peuvent entraîner une hépatite chronique elle-même responsable d'une insuffisance hépatique favorisant l'installation d'une hyperœstrogénie.
- Facteurs environnementaux : ils sont représentés par l'exposition (testiculaire) professionnelle à la chaleur (entraînant une altération de la fonction testiculaire) ainsi que l'exposition (mammaire) aux radiations ionisantes. Pour ce qui est des

facteurs diététiques, ils semblent n'avoir chez l'homme qu'une influence marginale, en dehors de la consommation d'alcool.

- Par contre, le lien entre gynécomastie et cancer du sein n'est pas prouvé : la gynécomastie ne semble pas augmenter le risque de cancer du sein [8, 9], même si la fréquence d'une gynécomastie associée au cancer du sein peut paraître élevée dans certaines publications : des données histologiques indiquent que l'existence d'une gynécomastie dans des pièces de mammectomie pour cancer du sein chez l'homme est de 21 %, ce qui est inférieur à la fréquence de 40 à 55 % retrouvée lors d'autopsies de patients non sélectionnés [10].

La prise en charge du cancer du sein chez l'homme est « calquée » sur celle de la femme chez laquelle il est beaucoup plus fréquent, s'appuyant sur les connaissances et les résultats acquis sur de grandes populations à travers le monde. Les données sont beaucoup plus limitées chez l'homme : il n'existe pas d'essais randomisés et seulement moins de dix études rétrospectives comportant plus de 200 cas ont été publiées [11, 12]. Parmi elles figure une très importante étude multicentrique française (489 cas) publiée en 2010 par Cutuli [5]. Suivant l'évolution des stratégies thérapeutiques chez la femme, les indications des traitements adjuvants (médicaux tout particulièrement) chez l'homme se sont élargies au fil du temps.

Concernant le pronostic de ce cancer, il a longtemps été considéré comme plus péjoratif que celui de la femme ; en fait, à stade égal, les survies sont comparables pour les deux sexes [4].

PRISE EN CHARGE

Diagnostic du cancer du sein chez l'homme

Âge des patients

L'âge médian de survenue du cancer du sein chez l'homme est plus tardif que chez la femme, approximativement 8 à 10 ans plus tard [9, 12, 13] : 30 % des cancers du sein chez l'homme touchent des patients âgés de plus de 70 ans. Dans l'étude de Cutuli, l'âge médian est de 66 ans, avec des extrêmes de 24 et 94 ans, 10,5 % des patients ayant moins de 50 ans et 34 % plus de 70 ans [5]. Dans une importante étude américaine [14], il est de 67 ans. De ce fait, la prise en charge thérapeutique doit se faire plus souvent chez des patients ayant des

comorbidités associées, donc plus fragiles. Toutefois, si l'on s'intéresse à des études rétrospectives plus récentes comme celle de Yoney [15] réalisée entre 1996 et 2004, l'âge moyen au moment du diagnostic est de 58 ans, donc plus bas, ce qui semble traduire une meilleure prise en charge de ce cancer, voire une meilleure sensibilisation des hommes au cours des 10 à 20 dernières années.

L'âge médian au moment du diagnostic apparaît plus bas en Asie, par rapport à ce que l'on observe dans les pays occidentaux : 56 ans dans une étude coréenne [16], 61 ans dans une étude chinoise [17] et 67 ans dans une étude japonaise [18]. Cette constatation est également observée pour le cancer du sein chez la femme [19].

Délai au diagnostic

La durée du délai au diagnostic s'est réduite de façon très importante au cours des dernières décennies, principalement du fait d'une plus grande sensibilisation à la fois des patients et des médecins. Ce délai est de 10 mois dans les années 90 [20], il est encore plus court dans les études les plus récentes [5, 21].

Circonstances de découverte

Contrairement à ce que l'on constate chez la femme, le cancer est toujours découvert à partir de signes cliniques : le plus souvent (75 à 85 % des cas) une masse palpable rétro-aréolaire, unique, indolore, isolée ou associée à d'autres signes, principalement une rétraction du mamelon (19 %), un écoulement séreux (15 %) [22], voire sanglant et alors quasi pathognomonique d'une tumeur cancéreuse ; dans l'étude de Cutuli [5], les pourcentages sont respectivement de 82,5 %, 6,8 % et 2,3 %. Les autres signes d'appel cliniques sont beaucoup plus rares, qu'il s'agisse d'une ulcération cutanée ou d'une maladie de Paget. Le diagnostic peut être difficile à faire si le cancer apparaît au sein d'une gynécomastie. Comme chez la femme, le cancer est plus fréquemment localisé du côté gauche que du côté droit, et il est très exceptionnellement bilatéral [23], représentant moins de 2 % des cas [24].

La maladie de Paget et les cancers inflammatoires du sein sont très rares [25].

Particularités cliniques

Taille de la tumeur (T) : les tumeurs classées T3-T4 concernent au moins 30 à 40 % des patients ; les tumeurs localement avancées sont donc plus fréquentes chez l'homme, ce qui explique que le cancer du sein chez l'homme a globalement un moins bon pronostic que celui de la femme. Au cours des deux dernières décennies, la proportion des

formes précoces a augmenté, contribuant par là même à l'amélioration du pronostic : les stades avancés (T3-T4) sont passés de 26 % entre 1960 et 1986 à 7 % dans la période 1988-2005, soit une diminution de 19 %. Dans le même temps, la taille tumorale médiane est passée de 30 à 20 mm [26]. Dans l'étude la plus récente [5], les formes précoces représentent 80 % de l'ensemble des cancers : T1, 39,5 % ; T2 : 40,3 % ; T3 : 2 % ; T4 : 7 % ; par ailleurs, le pourcentage de formes avancées (T3-T4) augmente avec l'âge.

Envahissement ganglionnaire : il existe une suspicion d'envahissement ganglionnaire dans 30 à 50 % des cas, donc très fréquente. La fréquence augmente avec le stade [5].

Examens complémentaires

Si le diagnostic clinique est le plus souvent évident, on peut cependant s'appuyer sur la réalisation d'examens complémentaires : mammographie, si le volume du sein le permet, et échographie dans tous les cas, surtout quand la mammographie n'est pas réalisable. L'existence d'une gynécomastie, pouvant être présente dans 50 % des cas [27], ou surtout d'une adipomastie, constitue un environnement favorable pour l'exploration par imagerie ; toutefois, lorsque la glande mammaire est dense, une gynécomastie peut masquer le cancer [27].

Les indications de la mammographie chez la femme ne peuvent être transposées chez l'homme, et ses indications chez l'homme sont débattues, surtout avant l'âge de 60 ans [28]. Il y a deux raisons principales pour cela : d'abord, le diagnostic est évident cliniquement dans 85 % des cas, et dans ces cas la mammographie n'est pas indispensable [29] ; ensuite parce que les implications thérapeutiques de la mammographie sont très limitées pour un cancer dont le traitement est le plus souvent radical.

Les caractéristiques mammographiques d'une tumeur maligne sont superposables à celles connues chez la femme : masse hyperdense, proche de l'aréole, soit rétro-aréolaire, soit souvent excentrée par rapport au mamelon, exceptionnellement à distance, à contours spiculés, contenant rarement des microcalcifications [30]. Sa sensibilité est de 92 à 100 % et sa spécificité de 90 % [30, 31]. La mammographie peut être utile pour aider au diagnostic différentiel entre gynécomastie et cancer du sein [27].

L'échographie fait apparaître une image solide, hypoéchogène, mal limitée, hétérogène, pouvant être absorbante [32]. La mammographie, comme l'échographie, peut montrer des modifications non spécifiques des plans superficiels sous forme d'un épaissement de la peau et/ou de la plaque aréolo-mamelonnaire.

Il n'existe pas d'indication d'IRM chez l'homme, d'autant plus que les carcinomes lobulaires sont tout à fait exceptionnels.

Dans tous les cas, le diagnostic histologique obtenu par micro-biopsies échoguidées doit être obtenu avant tout traitement.

Diagnostic différentiel

La principale pathologie du sein chez l'homme est représentée par la gynécomastie, correspondant à une augmentation de volume du sein liée à une prolifération des éléments épithéliaux et mésenchymateux de l'ensemble du sein.

Le cancer primitif du sein représente la principale pathologie tumorale chez l'homme. Les autres pathologies tumorales à éliminer sont [33] :

- cancer métastatique du sein : le principal cancer primitif est le cancer de la prostate, éventuellement traité par une œstrogénothérapie. Il peut simuler un cancer primitif du sein, d'autant plus que le dosage du PSA n'est pas contributif dans cette situation : le dosage peut en effet être également augmenté dans un cancer du sein primitif. Les paramètres pouvant faire penser à un cancer du sein métastatique sont la localisation bilatérale et la présence de plusieurs nodules. En dehors du cancer de la prostate, le mélanome peut également être à l'origine d'un cancer du sein chez l'homme. La bonne pratique est donc de s'assurer par un examen urologique et dermatologique de l'absence de pathologie avant de parler de cancer primitif du sein ;
- tumeurs dites « biphasiques » : il s'agit en pratique du fibroadénome et des tumeurs phyllodes (le plus souvent de bas grade). Il s'agit de tumeurs extrêmement rares car elles se développent à partir des lobules, lesquels sont absents ou très peu développés dans le sein chez l'homme, même lorsque le sein est sous l'influence d'une stimulation hormonale. Ces tumeurs n'ont pas de particularités chez l'homme par rapport à celles observées chez la femme.

Caractéristiques anatomopathologiques et biologiques

Elles concernent :

- le type histologique : le carcinome canalaire infiltrant représente à lui seul plus de 90 % des cancers du sein chez l'homme [5, 17]. Les autres types histologiques sont rares ; les carcinomes lobulaires sont exceptionnels [34]. Les carcinomes intracanaux

- sont le plus souvent de type papillaire, de bas grade ou de grade intermédiaire [35] ; les carcinomes lobulaires *in situ* sont très rares ;
- le grade histologique SBR (Scarff Bloom Richardson) : les grades 1 représentent 12 à 20 %, les grades 2, 49 à 61 %, les grades 3, 22 à 32 % [20, 36] ;
 - les récepteurs hormonaux sont plus souvent exprimés chez l'homme que chez la femme, et leur taux d'expression augmente avec l'âge [4]. Les taux de positivité pour les récepteurs hormonaux sont très élevés, les récepteurs aux œstrogènes variant de 75 à 95 % et les récepteurs à la progestérone de 63 à 96 % [37] ;
 - la surexpression de l'oncoprotéine HER2 est beaucoup moins fréquente que chez la femme, avec une grande hétérogénéité des données de la littérature qui vont de 2 % [38] à 56 % [39] en immunohistochimie ;
 - l'envahissement ganglionnaire, en comparaison avec ce que l'on observe chez la femme [40], se caractérise par des taux d'envahissement plus élevé chez l'homme pour les tumeurs classées pT1 (39 % *versus* 34 %), légèrement inférieur pour les tumeurs classées pT2 (55 % *versus* 60 %) et identique (68 %) pour les tumeurs classées pT3-pT4 [5].

Facteurs pronostiques

Globalement, les facteurs pronostiques sont superposables à ceux retrouvés chez la femme.

Les principaux sont :

- l'âge : l'âge supérieur à 65 ans est un facteur indépendant de survie globale [29,41] ;
- la taille tumorale et l'envahissement ganglionnaire sont également des facteurs indépendants de survie globale dans de nombreuses études [4, 20, 29]. Dans l'importante série multicentrique française publiée par Cutuli [12], la taille tumorale et le statut ganglionnaire histologiques sont des facteurs pronostiques de rechute métastatique en analyse univariée. Comme chez la femme, la fréquence de l'envahissement ganglionnaire est corrélée à la taille tumorale [5] ; le nombre de ganglions atteints a également une influence directe sur le pronostic, qui est plus mauvais si le nombre de ganglions atteints est supérieur ou égal à 4 [42] ;

- par contre, l'influence d'autres facteurs ne sont retrouvés que par quelques auteurs : le grade histologique [4], la négativité des récepteurs hormonaux [42].

Prise en charge thérapeutique

Traitement des tumeurs diagnostiquées précocement

Chirurgie

Le traitement de référence est la mammectomie, réalisée dans plus de 90 % des cas [5, 43]. La mammectomie radicale n'apporte pas de bénéfice sur le contrôle local de la maladie par rapport à la mammectomie radicale modifiée [17]. L'ablation de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) est systématique en raison de la proximité immédiate quasi constante existant entre le carcinome et la PAM. Si le patient le souhaite, l'aréole peut être reconstruite secondairement, soit chirurgicalement, soit par la réalisation d'un tatouage afin de restaurer une meilleure image corporelle, essentiellement chez les hommes les plus jeunes. Dans les stades plus évolués, l'intervention peut être élargie soit en profondeur avec l'ablation d'une partie plus ou moins importante du muscle grand pectoral, soit en superficie avec parfois recours à un lambeau de couverture [44, 45], en particulier de grand dorsal.

La place du traitement conservateur reste limitée : 8,6 % [5]. En effet, sur le plan technique il ne peut être réalisé que dans des situations particulières, essentiellement pour de petites tumeurs dans un environnement favorable permettant une exérèse en zone saine, par exemple lorsqu'existe une gynécomastie [46] ; dans les autres situations, la localisation centrale, la proximité de l'aréole, l'insuffisance de tissu pouvant permettre un remodelage après la tumorectomie, rendent la réalisation d'un traitement conservateur difficile, voire déraisonnable à la fois sur le plan esthétique et carcinologique. Dans des indications bien choisies, le traitement conservateur est cependant possible, même si l'on ne dispose pas de données suffisantes du fait de la rareté de ce cancer : pour Goss [29], dans l'expérience du Princess Margaret Hospital, la survie globale et la survie sans récurrence sont les mêmes que celles des hommes ayant subi une mammectomie.

L'exploration ganglionnaire, comme chez la femme, fait partie intégrante du traitement locorégional. L'intervention de référence reste le curage axillaire, réalisé dans plus de 90 % des cas [5] ; pour être optimal il doit comporter au moins dix ganglions. L'envahissement ganglionnaire étant fréquent chez l'homme, l'absence de curage

axillaire s'accompagne d'un taux de récurrence ganglionnaire important, allant jusqu'à 13 %, contre 1,2 % dans le groupe des patients ayant eu un curage axillaire [20]. Son bénéfice sur la survie reste controversé.

La fréquence des séquelles est non négligeable et superposable à celle observée chez la femme (25 à 30 % de séquelles fonctionnelles), ce qui incite, dans les mêmes indications, à recourir à la technique de prélèvement du ganglion sentinelle. La première publication concernant cette technique dans cette indication date de 1999 [47]. Il reste encore peu pratiqué : 7 % des cas, mais seulement 2 % réalisés seuls sans curage axillaire complémentaire [5]. En raison de la rareté de ce cancer chez l'homme et de l'introduction relativement récente de cette technique, nous ne disposons que de données préliminaires sur de courtes séries chez l'homme. Il n'y a cependant pas lieu de penser que la fiabilité de la technique soit différente chez l'homme : dans une série de 30 patients, le taux de détection est de 100 %, avec un taux de positivité de 37 % [48]. Les taux de positivité du ganglion sentinelle, retrouvée dans 33 à 55 % des cas [49, 50], plus élevés que ceux observés chez la femme, suggèrent la nécessité de sélectionner les indications de façon plus rigoureuse. Cette technique pourrait être recommandée dans les mêmes indications que celles observées chez la femme, c'est-à-dire pour les tumeurs d'une taille ≤ 20 mm, voire plus à l'image de l'Institut européen de cancérologie de Milan qui utilise cette technique pour les tumeurs de moins de 25 mm. Dans une série de 78 patients traités pour cancer du sein et ayant eu un prélèvement du ganglion axillaire, aucune récurrence axillaire n'est observée avec un recul de 28 mois, ce qui suggère aux auteurs qu'il s'agit d'une technique intéressante également chez l'homme [51]. Bien que la fiabilité de la technique repose sur un nombre de cas limités, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) considère cette technique, dans ses recommandations, comme « acceptable » [52].

Radiothérapie

Comme chez la femme, elle est systématiquement réalisée après traitement conservateur.

Après mammectomie, elle est plus souvent réalisée chez l'homme en raison de la plus grande fréquence des formes évoluées, pouvant comporter un envahissement du derme et/ou du muscle, et l'existence plus fréquente d'un envahissement ganglionnaire : dans l'étude de Cutuli [5], 85,3 % des patients reçoivent de la radiothérapie, dans 74 % des cas en cas de traitement conservateur (irradiation du sein), 81 % en cas de traitement radical (irradiation de la paroi thoracique). Les indications, comme la technique, varient beaucoup dans les études

publiées. Le traitement associe une irradiation de la paroi thoracique, du creux sus-claviculaire et de la chaîne mammaire interne, dans des indications dominées par les formes avancées (T2, mais surtout T3 et T4), l'atteinte de la PAM, de la peau ou des muscles de la paroi thoracique, ou l'existence d'un envahissement ganglionnaire axillaire. À l'Institut européen d'oncologie de Milan, la radiothérapie a des indications larges, s'adressant aux tumeurs de plus d'un cm et comportant l'envahissement d'au moins 1 ganglion [53]. Pour certains auteurs, l'existence d'embolies vasculaires, d'un taux de prolifération élevé, d'un haut grade histologique ou d'une multifocalité devrait également être prise en compte dans l'indication de radiothérapie [53-55].

Comme chez la femme, la radiothérapie adjuvante a montré ses bénéfices sur le contrôle locorégional de la maladie ; dans la série de Cutuli [5], en dépit d'un taux élevé d'envahissement ganglionnaire (53 %, avec dans 21 % des cas un envahissement portant sur plus de 3 ganglions), les taux de récurrences ganglionnaires axillaires et de récurrences pariétales restent remarquablement bas, respectivement de 5,3 % et 1,8 %. Cutuli [56] avait déjà rapporté en 1998 une différence significative en matière de contrôle locorégional entre le groupe irradié et le groupe non irradié.

Les séries comportant de trop faibles effectifs, elle n'a par contre pas montré de bénéfice sur la survie globale [20, 42, 54, 57].

Traitements systémiques

Comme chez la femme, il s'agit de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie.

L'hormonothérapie occupe une place importante, et ce d'autant plus que l'âge avance : le taux d'expression des récepteurs hormonaux, et donc l'hormonosensibilité augmente avec l'âge, alors que, du fait des comorbidités associées, les possibilités de recourir à la chimiothérapie diminuent. Elle est utilisée dans plus de 60 % des cas : 65,7 % des cas dans l'étude chinoise de Zhou [17], 72 % des cas dans celle de Cutuli [5], 78 % dans une étude observationnelle menée au Royaume-Uni en 2002 et 2003 [58].

L'hormonothérapie de référence est représentée par le tamoxifène. Plusieurs études rétrospectives ont montré une amélioration des taux de survie sous tamoxifène [11, 25, 29]. Dans l'étude rétrospective de Cutuli [5], l'hormonothérapie diminue le risque métastatique de 15,2 à 9,6 % dans le groupe pN0 et de 62 à 28 % dans le groupe pN1. Il est intéressant de remarquer que cette efficacité est retrouvée même chez les patients ayant pris cette hormonothérapie moins de 2 ans [29, 59], contrairement à la durée de 5 ans recommandée chez la femme ; sans

pouvoir l'extrapoler, l'efficacité réelle de l'hormonothérapie sur la survie dans ces études est peut-être de ce fait sous-évaluée. Les effets secondaires sont les mêmes que ceux observés chez la femme : risque de thrombose veineuse profonde, prise de poids, diminution de la libido, troubles de l'humeur, bouffées de chaleur [60].

Concernant l'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase (IA) en adjuvant (anastrozole, létrozole, exémestane), on dispose de données insuffisantes chez l'homme. Cependant, d'un point de vue théorique, l'utilisation des IA ne semble pas logique dans la mesure où 20 % des œstrogènes circulants chez l'homme sont d'origine testiculaire et donc indépendants de l'activité aromatase [61], les 80 % restants dérivant de l'aromatase périphérique des androgènes. Son utilisation chez l'homme reste donc aujourd'hui débattue, mais pourrait être indiquée plus particulièrement chez les hommes ayant un taux bas de testostérone [62], ou des taux d'œstrogènes circulants élevés pouvant être à l'origine d'une « résistance au tamoxifène » [63].

Concernant la chimiothérapie, on dispose ici aussi de données insuffisantes sur la place réelle de la chimiothérapie adjuvante. Son utilisation a augmenté surtout après 1990, probablement parallèlement à l'élargissement des indications chez la femme, conformément aux recommandations internationales [64]. En pratique elle n'est prescrite qu'à un tiers des patients, la fréquence de son utilisation diminuant avec l'âge : 61 % avant 50 ans, 42 % entre 50 et 70 ans, 12 % au-delà de 70 ans [5] ; des chiffres superposables sont retrouvés au Royaume-Uni [58] et aux États-Unis (Texas) [65]. Elle semble être indiquée dans les situations où elle pourrait apporter un bénéfice : les patients les plus jeunes et ceux à haut risque de récurrence [9]. Quelques études, dont l'étude prospective de Baghley [66] ainsi que celle de Yildirim [67], ont montré un impact favorable de la chimiothérapie adjuvante sur la survie globale ; les conclusions doivent cependant rester prudentes en raison de la petite taille des effectifs de ces études. Au final, il semble qu'une chimiothérapie à base d'anthracyclines (protocoles FEC ou FAC) puisse être proposée, en particulier aux patients de moins de 70 ans et surtout de moins de 50 ans, ayant un envahissement ganglionnaire et/ou des récepteurs hormonaux négatifs.

Enfin, on ne dispose que de données très préliminaires concernant l'utilisation des thérapies ciblées chez l'homme. On peut cependant se poser la question, à l'image des protocoles thérapeutiques utilisés chez la femme, de l'intérêt de recourir à l'utilisation du trastuzumab en adjuvant chez les patients ayant un cancer HER2 positif.

Traitements des tumeurs localement évoluées

Les traitements néoadjuvants sont indiqués dans les formes localement évoluées, pouvant comporter une ulcération cutanée, une fixation à la paroi thoracique, un envahissement ganglionnaire massif de l'aisselle [68]. Ils permettent également d'observer le degré de réponse au traitement et d'en tirer une information pronostique. Le choix entre chimiothérapie et hormonothérapie est fonction du statut des récepteurs hormonaux, et prend en compte l'âge et l'état général du patient. L'hormonothérapie néoadjuvante occupe donc une place importante.

Traitement des cancers métastatiques

Il repose avant tout sur les traitements médicaux, et prioritairement l'hormonothérapie chez les malades ayant des récepteurs hormonaux positifs chez lesquels elle fait preuve d'une plus grande efficacité [69]. Le tamoxifène représente l'hormonothérapie de première intention.

Il a aussi été rapporté des réponses complètes avec les analogues de la LH-RH, avec ou sans antiandrogènes [70, 71]. Pour les traitements en deuxième ou troisième intention, des taux de réponse de 32 à 75 % ont été rapportés avec les androgènes, la progestérone, les corticoïdes, ou encore les œstrogènes à fortes doses [9].

Les inhibiteurs de l'aromatase (IA) ont été utilisés également en situation métastatique, mais il est encore trop tôt pour évaluer des résultats publiés paraissant encourageants [72-75]. L'association d'un inhibiteur de l'aromatase à un analogue de la LH-RH pourrait être intéressante, dans la mesure où il a pu être observé un échappement secondaire à l'action des IA s'expliquant par une augmentation de FSH et LH (effet feed-back) sous IA seul avec augmentation des œstrogènes circulants [76]. Les mêmes remarques et réserves peuvent être émises pour le fulvestrant [77].

Les indications de chimiothérapie pourraient se discuter davantage pour les malades les plus jeunes, et/ou ayant des métastases viscérales, et bien sûr si les récepteurs hormonaux sont négatifs. L'utilisation du trastuzumab peut également se discuter chez les patients surexprimant HER2 [78].

Surveillance

Récidives locorégionales

Dans la série de Cutuli [5], le taux de récurrence locale est de 1,6 % après traitement par mastectomie contre 5 % après traitement

conservateur ; les récurrences axillaires sont deux fois plus fréquentes dans le groupe des patients n'ayant pas eu de curage axillaire (12,5 % contre 5,3 %), et le nombre de ganglions prélevés n'influence pas le taux de récurrence ganglionnaire.

Il n'existe pas, dans cette série, de facteurs prédictifs de récurrence locale, qu'il s'agisse de l'âge, de la taille tumorale ou de l'envahissement ganglionnaire.

Évolution métastatique

Toujours dans la même série de Cutuli [5], le taux de malades connaissant une évolution métastatique est de 22,5 % ; les métastases sont le plus souvent osseuses ou pulmonaires.

Dans cette même série, les facteurs de risque métastatique en analyse multivariée sont l'envahissement ganglionnaire (RR = 3,43 pour les patients pN1 *versus* pN0) et le grade histologique (RR = 2,93 pour les grades SBR III *versus* SBR I-II).

Survie

Les taux de mortalité augmentent avec l'envahissement ganglionnaire (50, 55 et 76 % respectivement dans le groupe des patients sans envahissement ganglionnaire, avec 1 à 3 ganglions envahis, et plus de 3 ganglions envahis), et diminuent avec l'âge (87, 69 et 24 % respectivement chez les hommes de moins de 50 ans, de 50 à 70 ans, et au-delà de 70 ans) [5].

La survie globale et la survie spécifique liées à la maladie doivent être bien distinguées : les chiffres qui les caractérisent sont en effet très différents, la première étant largement influencée par la fréquence élevée chez les hommes les plus âgés des maladies intercurrentes sévères (cardiovasculaires, respiratoires ou neurologiques) ainsi que par les seconds cancers. Ainsi, la survie globale à 5 et 10 ans est-elle de 81 % et 59 % respectivement, la survie spécifique liée à la maladie respectivement de 89 et 72 % [5] ; ces taux sont influencés par la taille tumorale et l'envahissement ganglionnaire axillaire. Ces données sont retrouvées dans la littérature : dans l'étude de Borgen [22], le statut ganglionnaire est le plus puissant facteur pronostique en analyse multivariée, avec une survie globale à 10 ans de 80 % et 35 % respectivement dans le groupe des patients sans ou avec envahissement ganglionnaire histologique.

Dans certaines études, le statut des récepteurs hormonaux [42] et le grade histologique [59] apparaissent comme des facteurs ayant une influence sur la survie.

Par ailleurs, contrairement à ce qui a pu être écrit, le cancer du sein chez l'homme n'est pas de plus mauvais pronostic à âge et stade égal que le cancer du sein chez la femme, comme le montre une vaste étude américaine [80] comparant 2 923 hommes et 442 500 femmes traitées entre 1973 et 2001 après ajustement de différentes variables.

Qualité de vie

Peu d'études sont consacrées à la qualité de vie des hommes après cancer du sein [81- 83]. La réalisation d'un traitement chirurgical conservateur, en particulier s'il comporte la conservation de la PAM, peut avoir un impact psychologique favorable [46]. D'une manière générale, les hommes éprouvent des répercussions physiques au niveau de leur image corporelle mais aussi des conséquences psychologiques. Ces effets ne doivent pas être sous-estimés. Les patients devraient pouvoir bénéficier des mêmes soutiens que ceux mis en place pour les femmes [83] dans le cadre des consultations d'annonce ou des soins de suites.

Cas particulier : prise en charge et mutation BRCA

Dépistage d'une mutation

À notre connaissance, il n'existe pas de recommandations internationales concernant le dépistage des mutations BRCA1-BRCA2 chez l'homme. Pour Liede [84], aux États-Unis, les critères retenus sont les suivants :

- les hommes n'ayant pas eu de cancer, s'ils ont une histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire au 1^{er} ou au 2^e degré, avec un cancer du sein diagnostiqué avant l'âge de 50 ans ;
- les hommes avec un diagnostic de cancer du sein, en ne tenant pas compte de l'histoire familiale ;
- les hommes ayant présenté un cancer de la prostate, s'ils ont une histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire, au 1^{er} ou au 2^e degré, avec un cancer du sein diagnostiqué avant l'âge de 50 ans ;
- les hommes d'origine ashkénaze, la prévalence de la mutation des gènes BRCA étant de 2,5 % dans la population générale ashkénaze.

Ces critères ne peuvent être retenus dans la pratique française qui propose une étude génétique seulement quand la probabilité de prédisposition est supérieure ou égale à 10 %, ce qui exclut par exemple le quatrième critère de Liede. En France, les critères applicables sont :

- une mutation BRCA1 ou BRCA2 identifiée dans la famille ;
- un cancer du sein chez l’homme, surtout si l’âge de survenue est jeune ou s’il existe une histoire familiale de cancer du sein ou de l’ovaire ;
- un cancer de la prostate chez un homme ayant une histoire familiale de cancer du sein ou de l’ovaire, surtout si un test génétique est impossible (du fait d’un décès par exemple) chez un sujet féminin ayant présenté un cancer du sein ou de l’ovaire.

La prévalence des mutations BRCA1 et BRCA2 chez les hommes ayant eu un cancer du sein varie de 0 à 10 % pour BRCA1 et de 4 à 40 % pour BRCA2 [84]. Les risques de cancer du sein chez les hommes porteurs d’une mutation BRCA2 et, à un degré moindre, BRCA1 (Tableau 1) sont très augmentés [85]. Les hommes porteurs d’une mutation de BRCA2 sont estimés avoir un risque de développer un cancer du sein au cours de leur vie de 6,9 %, ce qui représente un risque d’environ 80 à 100 fois celui de la population générale [86]. Les cancers du sein, surtout chez les hommes porteurs d’une mutation BRCA2, ont des caractéristiques phénotypiques particulières : ils sont souvent associés à un grade histologique élevé et à une surexpression de HER2 [87], facteurs témoignant d’une agressivité tumorale plus grande.

Tableau 1 - Risque de cancer du sein chez l’homme en fonction de l’âge et mutations BRCA1-BRCA2 [85]

Âge (années)	Risque cumulatif mBRCA1	Risque cumulatif BRCA2	Risque cumulatif/population générale
30	$1,7 \times 10^{-2}$	0,18	$1,2 \times 10^{-4}$
40	0,12	1,2	$1,9 \times 10^{-4}$
50	0,3	2,7	$8,5 \times 10^{-4}$
60	0,62	4,7	$2,7 \times 10^{-4}$
70	1,2	6,8	$6,7 \times 10^{-4}$
80	1,8	8,3	0,12

Dépistage d’un cancer

Les hommes porteurs d’une mutation BRCA1, et surtout BRCA2, ont un risque très notablement augmenté d’autres cancers, surtout de cancer de la prostate (risque relatif (RR) estimé x 1 à 3 et 2 à 5 respectivement pour BRCA1 et BRCA2) [84, 88], et de cancer du pancréas (RR estimé x 2 à 3 et 2 à 8 respectivement pour BRCA1 et BRCA2)

[88-90]. Les données sont par contre moins nombreuses, moins bien documentées et contradictoires concernant les risques d'autres cancers, en particulier cancer colorectal, cancer de l'estomac et cancer de la peau (mélanome principalement) [84, 91].

Au total, le risque global de cancer (essentiellement sein, prostate et pancréas) chez les hommes porteurs d'une mutation BRCA1, et surtout BRCA2, est augmenté avant l'âge de 65 ans. Qu'il s'agisse d'un homme « sain » appartenant à une famille à risque ou d'un homme ayant fait un cancer du sein, il est donc important que les médecins pensent à informer les hommes concernés des risques qu'ils encourent et les orientent vers un conseil oncogénétique. La principale motivation des hommes dans ce type de démarche n'est pas représentée par les risques qu'ils encourent eux-mêmes, mais bien par les risques pour leur famille, leurs enfants et tout particulièrement leurs filles [92].

Concernant le dépistage des cancers chez les hommes asymptomatiques porteurs d'une mutation BRCA1 ou BRCA2, il n'existe pas davantage de recommandations. On peut cependant tirer des données de la littérature quelques informations :

- pour le risque de cancer du sein : le dépistage repose sur une surveillance clinique bilatérale, par un auto-examen et un examen par un médecin ; la réalisation d'une mammographie, et surtout d'une échographie au niveau du sein, peut éventuellement se discuter, surtout en cas de gynécomastie ou d'adipomastie plus ou moins importante rendant plus difficile l'examen clinique ;
- pour le risque de cancer de la prostate : l'Association française d'urologie recommande son dépistage par le toucher rectal et le dosage de la PSA une fois par an, dès l'âge de 45 ans s'il existe un risque familial ;
- pour le risque de cancer du pancréas : il est difficile d'envisager concrètement un dépistage, tant les techniques disponibles (scanner abdominal, écho-endoscopie, dosage du CA 19.9) manquent de sensibilité.

CONCLUSION

Le cancer du sein chez l'homme est un cancer rare, touchant majoritairement des hommes âgés. Le diagnostic repose avant tout sur l'examen clinique ; la place de l'imagerie est secondaire et le diagnostic

doit toujours être confirmé par un examen histologique avant la mise en route du traitement. Il faut penser à éliminer un cancer du sein métastatique, en recherchant en particulier une origine prostatique. Le traitement chirurgical de référence est la mammectomie totale, mais un traitement conservateur peut être réalisé à condition d'être carcinologiquement et esthétiquement possible. Pour les cancers diagnostiqués précocement, le curage axillaire peut être remplacé en première intention par un prélèvement du ganglion sentinelle. Les indications de la radiothérapie sont calquées sur l'expérience acquise chez la femme. Le cancer du sein chez l'homme étant le plus souvent hormono-dépendant, l'hormonothérapie occupe une place prédominante autant en adjuvant qu'en néoadjuvant ou en situation palliative. L'hormonothérapie de référence reste le tamoxifène utilisé pendant 5 ans. Les particularités du métabolisme des androgènes et des œstrogènes chez l'homme font que le recours aux inhibiteurs de l'aromatase n'est pas transposable chez l'homme sur les seules données obtenues chez la femme. La chimiothérapie trouve sa place surtout chez les patients les plus jeunes et/ou RH - : une consultation oncogériatrique est indispensable pour les hommes de plus de 70 ans afin de permettre la meilleure évaluation possible de sa faisabilité. Le trastuzumab peut également être utilisé chez l'homme, dans les mêmes indications que chez la femme. Dans tous les cas, en raison de la possibilité d'une origine génétique, il faut penser à l'intérêt d'une consultation de génétique pour la recherche d'une mutation BRCA, ainsi que pour la recherche de signes d'un syndrome de Klinefelter ou d'une maladie de Cowden.

Bibliographie

- [1] Crichlow RW, Galt SW. Male breast cancer. *Surg Clin North Am* 1990;70:165-70.
- [2] Gennari R, Curigliano G, Jereczek-Fossa B *et al*. Male breast cancer: a special therapeutic problem. Anything new? *Int J Oncol* 2004; 663-70.
- [3] Jemal A, Siegel R, Ward E *et al*. Cancer statistics 2006. *Cancer J Clin* 2006;56:106-30.
- [4] Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins C, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004; 101:51-7.
- [5] Cutuli B, Cohen-Solal Le-Nir C, Serin D, Kirova Y, Gaci Z, Lemanski C *et al*. Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. *Oncol Hematol* 2010;73:246-54.
- [6] Ewertz M, Holmberg I, Tretli S, Pedersen BV, Kristensen A. Risk factors for male breast cancer: a case control study from Scandinavia. *Acta Oncol* 2001;40:467-71.
- [7] Johnson KC, Pan S, Mao Y. Risk factors for male breast cancer in Canada, 1994-1998. *Eur J Cancer Prev* 2002;11:253-63.
- [8] Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker de Jong P. Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer* 1993;53:538-49.
- [9] Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006;367:595-604.
- [10] Andersen JA, Gram JB. Male breast at autopsy. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1982;90:191-7.
- [11] Cutuli B. Strategies in treating male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:193-202.
- [12] Cutuli B, Cohen-Solal Le Nir C, Serin D *et al*. Impact of early diagnosis and adjuvant treatments: the male breast cancer (MBC) model. Analysis of 983 cases. *Breast Cancer Res Treat* 2007;5(1):222.
- [13] Donegan WL, Redlich PN. Breast cancer in men. *Surg Clin North Am* 1996;76:343-63.
- [14] Nahleh Z, Srikantiah R, Safa M, Jazieh AR, Muhleman A, Komroki R. Male breast cancer in the veterans affairs population. A comparative analysis. *Cancer* 2007;109:1471-7.
- [15] Yoney A, KucuK A, Unsal M. Male breast cancer: a retrospective analysis. *Cancer Radiother* 2009;13:103-7.
- [16] Park S, Kim JH, Koo J, Park BW, Lee KS. Clinicopathological characteristics of male breast cancer. *Yonsei Med J* 2008;49:978-86.
- [17] Zhou FF, Xia LP, Guo GF, Wang X, Yuan ZY, Zhang B, Wang F. Changes in therapeutic strategies in Chinese male patients with breast cancer: 40 years of experience in a single institute. *The Breast* 2010:1-6.
- [18] Anan K, Mitsuyama S, Nishihara K, Abe Y, Iwashita T, Ihara T *et al*. Breast cancer in Japanese men: does sex affect the prognosis? *Breast Cancer* 2004;11:180-6.
- [19] Yang MT, Rong TH, Huang ZF, Zeng CG, Long H, Fu JH *et al*. Clinical analysis of resectable breast cancer: a report of 6 263 cases. *Chin J Cancer* 2005;24:327-31.
- [20] Cutuli B, Lacroze M, Dilhuydy JM, Velten M, De Lafontan B, Marchal C *et al*. Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. *Eur J Cancer* 1995;31A:1960-4.
- [21] Ben Dhiab T. Male breast cancer: about 123 cases collected at the Institute Salah-Azaiz of Tunis from 1979 to 1999. *Bull Cancer* 2005;92:281-5.
- [22] Borgen PI, Wong GY, Vlamis V, Potter C, Hoffmann B, Kinne DW *et al*. Current management of male breast cancer. A review of 104 cases. *Ann Surg* 1992;215:451-7 (discussion 7-9).
- [23] Scott-Conner CE, Jochimsen PR, Menck HR, Winchester DJ. An analysis of male and female breast cancer treatment and survival among demographically identical pairs of patients. *Surgery* 1999;126:775-80 (discussion 80-1).
- [24] Dos Santos VM, Cintra Osterne EM, De Castro RA *et al*. Bilateral male breast cancer: too many concerns? *Asian Pac J Cancer* 2007;8: 640-1.
- [25] Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist* 2005;10:471-9.
- [26] Cutuli B, Cohen Solal Le Nir C, Serin D, Kirova Y, Gaci Z, Lemanski C *et al*. Male breast cancer (MBC): prognostic factors and therapeutic

- strategies evolution. A French multicentric retrospective analysis. Proceeding of San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Dec 2007.
- [27] Evans GF, Anthony T, Turnage RH, Schumpert TD, Levy KR, Amirkhan RH *et al.* The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. *Am J Surg* 2001;181:96-100.
- [28] Hanavadi S, Monypenny IJ, Mansel RE. Is mammography overused in male patients? *Breast* 2006;15:123-6.
- [29] Goss PE, Reid C, Pintilie M, Lim R, Miller N. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40-years: 1955-1996. *Cancer* 1999;85:629-39.
- [30] Chen L, Chantra PK, Larsen LH, Barton P, Rohitopakarn M, Zhu EQ *et al.* Imaging characteristics of malignant lesions of the male breast. *Radiographics* 2006;26:993-1006.
- [31] Patterson SK, Helvie Ma, Aziz K, Nees AV. Outcome of men presenting with clinical breast problems: the role of mammography and ultrasound. *Breast J* 2006;12:418-23.
- [32] Günhan-Bilgen I, Bozkaya H, Ustün EE, Memis A. Male breast disease: clinical, mammographic, and ultrasonographic features. *Eur J Radiol* 2002;43:246-55.
- [33] Tavassoli FA, Eusebi V. Tumors of the mammary gland. AFIP atlas of tumor pathology. American Registry of Pathology, Washington, DC 2009:371-89.
- [34] Burga AM, Fadare O, Lininger RA, Tavassoli FA. Invasive carcinomas of the male breast: a morphologic study of the distribution of histologic subtypes and metastatic patterns in 778 cases. *Vinchows Arch* 2006;449:507-12.
- [35] Hittmair AP, Lininger RA, Tavassoli FA. Ductal carcinoma *in situ* (DCIS) in the male breast: a morphologic study of 84 cases of pure DCIS and 30 cases of DCIS associated with invasive carcinoma - A preliminary report. *Cancer* 1998;83:2139-49.
- [36] Stierer M, Rosen H, Weitensfelder W, Hausmaninger H, Teleky B, Jakesz R *et al.* Male breast cancer: Austrian experience. *World J Surg* 1995;19:687-92 (discussion 92-3).
- [37] Murphy CE, Carder PJ, Landsdown MR, Speirs V. Steroid hormone receptor expression in male breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:44-7.
- [38] Bloom KJ, Govil H, Gattuso P, Reddy V, Francescatti D. Status of HER2 in male and female breast carcinoma. *Am J Surg* 2001; 182:389-92.
- [39] Pich A, Margaria E, Chiusa L. Oncogenes and male breast carcinoma: c-erbB-2 and p53 coexpression predicts a poor survival. *J Clin Oncol* 2000;18:2948-56.
- [40] Cutuli B, Cottu PH, Guastalla JP, Mechin H, Costa A, Jourdan R. A French national survey on infiltrating breast cancer: analysis of clinicopathological features and treatment modalities in 1 159 patients. *Breast Cancer Res Treat* 2006;95:55-64.
- [41] Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med* 2002;137:678-87.
- [42] Donegan WL, Redlich PN, Lang PJ, Gall MT. Carcinoma of the breast in males: a multi-institutional survey. *Cancer* 1998;83:498-509.
- [43] Jim W, James K, Claire M *et al.* Are males with early breast cancer treated differently from females with early breast cancer in Australia and New Zealand? *Breast* 2009;18: 378-81.
- [44] Spear SL, Bowen DG. Breast reconstruction in a male with a transverse rectus abdominis flap. *Plast Reconstr Surg* 1998;102: 1615-7.
- [45] Agrawal A, Ayanlunde AA, Rampaul R, Robertson JF. Male breast cancer: a review of clinical management. *Breast Cancer Res Treat* 2007;103:11-21.
- [46] Golshan M, Rusby J, Dominguez F, Smith BL. Breast conservation for male breast carcinoma. *Breast* 2007;16:653-6.
- [47] Hill AD, Borgen PI, Cody HS. Sentinel node biopsy in male breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:442-3.
- [48] Boughhey JC, Bedrosian I, Meric-Bernstam F, Ross MI, Kuerer HM, Akins JS *et al.* Comparative analysis of sentinel lymph node operation in male and female breast cancer patients. *J Am Coll Surg* 2006;203:475-80.
- [49] Goyal A, Horgan K, Kissin M *et al.* Sentinel lymph node biopsy in male breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2004;30: 480-3.
- [50] Gentilini O, Chagas E, Zurrada S *et al.* Sentinel lymph node biopsy in male patients with early breast cancer. *The Oncologist* 2007;12:512-5.

- [51] Flynn LW, Park J, Patil SM *et al.* Sentinel lymph node biopsy is successful and accurate in male breast carcinoma. *J Am College Surgeons* 2008;1:285.
- [52] Lyman GH, Giuliano AE, Smerfield MR *et al.* American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703.
- [53] Gennari R, Curigliano G, Jereczek-Fossa B *et al.* Male breast cancer: a special therapeutic problem. Anything new? *Int J Oncol* 2004; 24:663-70.
- [54] Macdonald G, Paltiel C, Olivotto IA, Tyldesley S. A comparative analysis of radiotherapy use and patients outcome in males and females with breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16:1442-8.
- [55] Katz A, Buchholz TA, Thames H *et al.* Recursive partitioning analysis of locoregional recurrence patterns following mastectomy: implications for adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:397-403.
- [56] Cutuli B, Velten M, Dilhuydy JM. Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 690 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:2056.
- [57] Chakravarthy A, Kim CR. Post-mastectomy radiation in male breast cancer. *Radiother Oncol* 2002;65:99-103.
- [58] Iredale R, Brain K, William B *et al.* The experiences of men with breast cancer in the United Kingdom. *Eur J Cancer* 2006;42:334-41.
- [59] Ribeiro GG, Swindell R, Harris M *et al.* A review of the management of the male breast carcinoma based on an analysis of 420 treated cases. *Breast* 1996;5:141-6.
- [60] Anelli TF, Anelli A, Tran KN *et al.* Tamoxifen administration is associated with a high rate of treatment-limiting symptoms in male breast cancer patients. *Cancer* 1994;74:74-7.
- [61] Nahleh ZA. Hormonal therapy for male breast cancer: a different approach for a different disease. *Cancer Treat Rev* 2006;32:101-5.
- [62] Dimitrov NV, Colucci P, Nagpa L. Some aspects of the endocrine profile and management of hormone-dependent of male breast cancer. *The Oncologist* 2007;12:798-807.
- [63] Takei H, Lino Y, Horiguchi J, Maemura M, Koibuchi Y, Yokoe T *et al.* Tamoxifen-failed male breast cancer with a high level of circulating estrogen: report of a case. *Surg Today* 2001; 31:149-51.
- [64] Early Breast Cancer Trialist Cooperative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trial. *Lancet* 2005;365:1687-717.
- [65] Giordano SH, Perkins GH, Broglio K *et al.* Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer* 2005;104:2359-64.
- [66] Bagley CS, Wesley MN, Young RC, Lippman ME. Adjuvant chemotherapy in males with breast carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1987; 10:55-60.
- [67] Yildirim E, Berberoglu U. Male breast cancer: a 22-year experience. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:548-52.
- [68] Kamila C, Jenny B, Per H, Jonas B. How to treat male breast cancer? *Breast* 2007;16: 147-54.
- [69] Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Sahin AA *et al.* Carcinoma of the male breast. *Ann Intern Med* 1992;117:771-7.
- [70] Doberauer C, Niederle N, Schmidt CG *et al.* Advanced male breast cancer treatment with LH-RH analogue buserelin alone or in combination with the antiandrogen flutamide. *Cancer* 1988;62:474-8.
- [71] Lopez M, Natali M, Di Lauro L *et al.* Combined treatment with buserelin and cyproterone acetate in metastatic male breast cancer. *Cancer* 1993;72:502-5.
- [72] Giordano SH, Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Efficacy of anastrozole in male breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2002;25:235-7.
- [73] Giordano SH, Hortobagyi GN. Leuprolide acetate plus aromatase inhibition for male breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:42-3
- [74] Italiano A, Largillier R, Marcy PY *et al.* Complete remission obtained with letrozole in a man with metastatic breast cancer. *Rev Med Int* 2004;25:323-4.
- [75] Zabolotny BP, Zalai CV, Meterissian SH. Successful use of letrozole in male breast cancer: a case report and review of hormonal therapy for male breast cancer. *J Surg Oncol* 2005;90: 26-30.
- [76] Doyen J, Italiano A, Largillier R, Ferrero JM, Fontana X, Thyss A. Aromatase inhibition in male breast cancer patients: biological and clinical implications. *Ann Oncol* 2010;21: 1243-5.

- [77] Robertson JFR, Llombart-Cussac A, Rolski J *et al.* Activity of fulvestrant 500 mg *versus* anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the First Study. *J Clin Oncol* 2009;27:4530-5.
- [78] Marty M, Cognetti F, Maraninchi D *et al.* Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor-2 positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment. The M7701 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-74.
- [79] Smith I, Procter M, Gelber RD *et al.* 2-Year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 –positive breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369:29-36.
- [80] Hill TD, Khamis HJ, Tyczynski JE, Berkel H. Comparison of male and female breast cancer incidence trends, tumor characteristics and survival. *Ann Epidemiol* 2005;15:773-80.
- [81] France L, Michie S, Barrett-Lee P, Brain K, Harper P, Gray J. Male cancer: a qualitative of male breast cancer. *Breast* 2000;9:343-8.
- [82] Peate I. Caring for men with breast cancer: causes, symptoms, and treatment. *Br J Nurs* 2001;10:975-81.
- [83] Williams BG, Iredale R, Brain K, France E, Barrett-Lee P, Gray J. Experiences of men with breast cancer: an exploratory focus group study. *Br J Cancer* 2003;89:1834-6.
- [84] Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004;22:735-42.
- [85] Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA 1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1811-4.
- [86] Thompson D, Easton D. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2001; 68:410-9.
- [87] Ottini L, Rizzolo P, Zanna I *et al.* BRCA1/BRCA2 mutation status and clinical-pathologic features of 108 male breast cancer cases from Tuscany: a population-based study in central Italy. *Breast Cancer Res Treat* 2009 Aug;116(3):577-86. Epub 2008 Sep 26.
- [88] Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1310-6.
- [89] Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA *et al.* Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1365-72.
- [90] Thompson D, Easton DF. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1358-65.
- [91] Mohamad HB, Apffelstaedt JP. Counselling for male BRCA mutation carriers – A review. *Breast* 2008;17:441-50.
- [92] Liede A, Metcalfe K, Hanna D *et al.* Evaluation of the needs of male carriers of mutations in BRCA1 or BRCA2 who have undergone genetic counselling. *Am J Hum Genet* 2000;67:1494-504.